

10/525016

PCT/JP03/10496

20.08.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

REC'D 10 OCT 2003

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 6月13日

出願番号
Application Number: 特願2003-169510

[ST. 10/C]: [JP2003-169510]

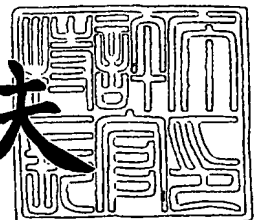
出願人
Applicant(s): 国立循環器病センター総長
株式会社ブリヂストン

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b),

2003年 9月26日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 P-11191

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町1番地 株式会社ブリヂストン 横浜工場内

【氏名】 岡本 吉弘

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府豊中市緑丘3-11-15-310

【氏名】 中山 泰秀

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府寝屋川市国松町27-8

【氏名】 西 正吾

【特許出願人】

【識別番号】 591108880

【氏名又は名称】 国立循環器病センター総長

【特許出願人】

【識別番号】 000005278

【氏名又は名称】 株式会社ブリヂストン

【代理人】

【識別番号】 100086911

【弁理士】

【氏名又は名称】 重野 剛

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004787

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】
【プルーフの要否】

要約書 1
要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ステンツの製造方法及びステンツ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 拡径可能な管状のステンツ本体と、該ステンツ本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフイルムとを有するステンツを製造する方法であつて、

該ステンツ本体に内層用のポリマーフイルムを内嵌させると共に、外層用のポリマーフイルムを外嵌させ、

次いで各ポリマーフイルムをステンツ本体に溶着させることを特徴とするステンツの製造方法。

【請求項 2】 請求項 1 において、各ポリマーフイルムを加熱することにより溶着することを特徴とするステンツの製造方法。

【請求項 3】 請求項 1 において、高周波誘電加熱によりステンツ本体を加熱することにより各ポリマーフイルムをステンツ本体に溶着することを特徴とするステンツの製造方法。

【請求項 4】 請求項 1 において、ステンツ本体をジュール熱により発熱させることにより各ポリマーフイルムをステンツ本体に溶着することを特徴とするステンツの製造方法。

【請求項 5】 請求項 1 において、各ポリマーフイルムとステンツ本体とを超音波溶着することを特徴とするステンツの製造方法。

【請求項 6】 請求項 2 ないし 5 のいずれか 1 項において、溶着時に各ポリマーフイルムとステンツ本体とを押し付け合うように加圧することを特徴とするステンツの製造方法。

【請求項 7】 請求項 1 において、熱間静水圧加圧によりポリマーフイルムをステンツ本体に溶着することを特徴とするステンツの製造方法。

【請求項 8】 請求項 1 において、熱収縮フイルムを用いてポリマーフイルムをステンツ本体に溶着することを特徴とするステンツの製造方法。

【請求項 9】 請求項 6 ないし 8 のいずれか 1 項において、加圧に際し、内層用ポリマーフイルムに心棒を通し、外層用ポリマーフイルムに対し縮径方向の

圧力を加えることを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 10】 請求項 1 ないし 9 のいずれか 1 項において、ステント本体にポリマーフィルムを溶着させることにより形成された成形体のポリマーフィルムに穿孔する工程を有することを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 11】 請求項 10 において、レーザーによって穿孔することを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 12】 請求項 10 又は 11 において、該微細孔を略均一な間隔において穿孔することを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 13】 請求項 10 ないし 12 のいずれか 1 項において、前記微細孔は、 $50 \sim 500 \mu\text{m}$ の間隔で設けられ、且つ $5 \sim 500 \mu\text{m}$ の直径を有することを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 14】 請求項 1 ないし 13 のいずれか 1 項において、前記ステント本体はメッシュ状金属部材よりなることを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 15】 請求項 1 ないし 14 のいずれか 1 項においてポリマーフィルムがチューブ形状であることを特徴とするステントの製造方法。

【請求項 16】 請求項 1 ないし 15 のいずれか 1 項の方法により製造されたステント。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は近年外科手術、特に冠動脈手術に用いられるステントの製造方法（管腔内移植片）に関する。詳細には、ステント本体を柔軟性を有するポリマーフィルムでカバーしたステントの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

従来虚血性心疾患の治療は経皮経管的冠動脈形成術（PTCA）、つまりバルーンカテーテルを血管内の管腔を通し例えば狭窄部位に運び、その後バルーンを生理食塩水のような液体により拡張させて治療する方法が一般的であった。しかしこの方法では、急性期の冠閉塞や PTCA 施行部位の再度の狭窄（いわゆる再

狭窄)が生じる確率が高かった。これらの問題を解決するために、ステントと呼ばれる管腔内移植片が開発され最近急激に実用化され普及している。最近のデータによるとバルーンカテーテルによる手術の75%近くはすでにステントを使用した手術に置き変わってきていることを示している。

【0003】

ステント本体は血管等の管腔内を通して運ばれ管腔の治療部位でその直径を拡張することにより、内側からの作用によって支持する管腔内移植片である。現在は主に上述した冠動脈手術に多く使われているためにここでは冠動脈手術を主体に説明するものの、ステントはたん管、尿管、卵管、大動脈瘤、末梢動脈、腎動脈、頸動脈、脳血管等人体の他の管腔部位にも用いることができる。特に本発明を理解するためには、ステントの利用分野が益々広がることと、将来ステントは多くの手術で用いられること、脳外科の分野での利用にともない極細ステントの重要性が高まることが予想される。

【0004】

ステントを用いた手術の普及によって再狭窄は飛躍的に防止することができるようになった。しかしながら一方、金属製ステント本体は体内において異物であることから、ステント本体挿入後数週間内に血栓症が発症する。つまり金属ステント自体が血栓性を有することから血液に晒されるとアルブミンやフィブリノーゲンなどの血漿蛋白と接触し血小板の粘着から凝集が起きる。また金属製ステント本体を留置することにより血管内膜の肥厚を促しこれも再狭窄のひとつの原因になっているという指摘もある。特開平11-299901号には、図3、4に示すように、金属製ステント本体の外周面を、微細孔を融した柔軟なポリマーフィルム19でコーティングするステント20の製造方法が記載されている。なお、図4はステント20を拡張させた状態を示している。

【0005】

【特許文献1】

特開平11-299901号公報

【0006】

【発明が解決しようとする課題】

生体組織中、血管などの内表面、つまり血液と接触する部分は内皮細胞と呼ばれる細胞層に覆われている。この内皮細胞はその表面が糖で覆われることと、内皮細胞自体がプロスタグランジンのような血小板の活性化を抑える物質を分泌するために、生体組織では血栓などが起きにくい。上記特開平11-299901号のステントは、ポリマーフィルムで金属製ステント本体の外周面を被覆することにより、適度な細胞の内皮化を促進し血栓性を低下させる。

【0007】

本発明は、血栓発生性が更に低下されたステントを容易に製造することができるステントの製造方法を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明のステントの製造方法は、拡張可能な管状のステント本体と、該ステント本体の内周面及び外周面の双方に被着された、複数の微細孔を有する柔軟なポリマーフィルムとを有するステントを製造する方法であって、該ステント本体に内層用のポリマーフィルムを内嵌させると共に、外層用のポリマーフィルムを外嵌させ、次いで各ポリマーフィルムをステント本体に溶着させることを特徴とするものである。

【0009】

かかる本発明方法によって製造されるステントは、ステント本体の外周面だけでなく内周面も柔軟なポリマーフィルムで被覆されており、血栓の発生を十分に抑制することができる。

【0010】

本発明方法によると、ポリマーフィルムにより外層用及び内層用の各ポリマーフィルムを均一肉厚に容易に成形することができる。なお、各ポリマーフィルムは溶着によりステント本体にしっかりと被着されている。

【0011】

【発明の実施の形態】

以下、図面を参照して実施の形態について説明する。

【0012】

本発明のステントの製造方法に用いられるステント本体は、長さが2～40 m程度であり、直径が長さの10～100%程度の管状である。このステント本体は、柔軟に拡張しうるように、メッシュ状であることが好ましく、特に図1の如く斜交格子状であり且つ格子の延在方向が螺旋方向となるものが好ましい。

【0013】

このステント本体は好ましくは生体適合性のある金属製とされる。この生体適合性のある金属としては、ステンレス、チタン、タンタル、アルミニウム、タングステン、ニッケル・チタン合金等が例示される。

【0014】

柔軟性ポリマーフィルムとして用いる材料としては、柔軟性の高い高分子エラストマーが好適であり、例えばポリスチレン系、ポリオレフィン系、ポリエステル系、ポリアミド系、シリコーン系、ウレタン系、フッ素樹脂系、天然ゴム系などの各種エラストマー及びそれらの共重合体またはそれらのポリマーアロイを用いる事ができる。それらの中でも特に、柔軟性が高く強度も強い、セグメント化ポリウレタンが最適である。

【0015】

セグメント化ポリウレタンポリマーは、ソフトセグメントとして柔軟なポリエーテル部分と、ハードセグメントとして芳香環とウレア結合とが豊富な部分とを有し、このソフトセグメントとハードセグメントが相分離して微細構造を作っているものである。このセグメント化ポリウレタンポリマーのフィルムは、抗血栓性に優れている。また、強度、伸度等の特性に優れており、ステントが拡張される際にも破断することなく十分伸長できる。

【0016】

このセグメント化ポリウレタンポリマーフィルムは10～300 μ m特に20～200 μ mの厚さを有することが好ましい。

【0017】

外層用ポリマーフィルムの外周面及び内層用ポリマーフィルムの内周面は生体分解性ポリマーによって形成されてもよい。

【0018】

生体吸収性ポリマーとしては、ゼラチン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、カプロラクトン、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリジオキサノン、キチンなどが例示される。

【0019】

本実施の形態のステントの製造方法においては、まず、ステント本体にチューブ状の内層用ポリマーフィルムを内嵌させると共に、チューブ状の外層用ポリマーフィルムを外嵌させる。その後、各ポリマーフィルムをステント本体に溶着させる。

【0020】

この溶着に際しては、ステント本体及びポリマーフィルムに熱を与える。この熱を与える手段としては、外部から加熱する方法、高周波誘電加熱する方法のほか、ステント本体が金属など導電性材料にて構成されているときには、通電電流あるいは高周波誘導電流によるジュール熱によって加熱する方法、超音波振動により生じる摩擦熱により加熱する方法などを採用することができる。

【0021】

この溶着に際しては、ステント本体と各ポリマーフィルムとを押し付け合うように加圧するのが好ましい。この加圧を行うには、チューブ状の内層用ポリマーフィルム内に心棒（マンドレル）を通し、外層用ポリマーフィルムに対し縮径方向に圧力を加えるのが好ましい。この際、熱収縮フィルムで加圧する方法も採用する事ができる。

【0022】

圧力を加えるには、筒状の加圧型を押し付ける方法でもよいが、液体（例えばオイル、水など）や気体（例えば、空気、窒素、アルゴンなど）の圧力媒体の圧力をポリマーフィルムの内、外周面に作用させるのが好適である。この一態様として、熱間静水圧加圧が例示される。

【0023】

なお、セグメント化ポリウレタンポリマーよりなる内層用ポリマーフィルム及び外層用ポリマーフィルムが嵌合されたステント本体に心棒を内嵌し、内層及び外層ポリマーフィルムの端部を熱媒体が浸入しないように密着させ、加熱加圧す

る場合、温度は100～300℃程度、圧力は1～20MPa程度、加熱加圧時間は0.5～10分程度が好適である。

【0024】

上述の如くしてポリマーフィルムをステント本体の内外両周面に被着させたステント素体に対し微細孔を穿孔する。この微細孔は、ランダムに穿孔されてもよいが、好ましくは、略均一の間隔で微細孔が穿孔される。略均一の間隔で微細孔が穿孔されるというのは、間隔が同一であるという意味ではなく、微細孔の間隔が制御された方法ではほぼ一定の間隔に配置されているという意味である。従って、略均一の間隔には一見するとランダムに配置されているように見える斜め状、円状、楕円状の配置なども含まれる。微細孔というのは内皮細胞が出入りできる大きさであればどのような大きさや形状でもよい。好ましくは、直径が5～500 μm 、最も好ましくは20～100 μm の円形である。楕円形、正方形、長方形などの他の形状も含まれることは言うまでもない。これらは拡張される前の状態でのことであり、ステント本体が拡張されて管腔内に留置される時点では円形は長楕円形に変形し、直径もそれにしたがって変化する。

【0025】

この微細孔の配置密度が高すぎるとポリマーフィルムの強度が低下すると共に、内膜組織の侵入が進みすぎ、密度が低すぎると内皮細胞のステント内側への増殖が十分に生じない。従って、微細孔は、50～500 μm 、好ましくは、100～300 μm の間隔で複数の直線上に配置される。これらの複数の直線は、ステントの軸線方向に所定の一定の角度間隔で配置された例えば10～50本の直線からなる。

【0026】

本発明方法によって製造されるステントが生体内分解性ポリマーの被服層を有する場合、この生体内分解性ポリマーに抗血小板剤、抗血栓剤、増殖促進剤、増殖阻止剤、免疫抑制剤などの治療薬を含有させてもよい。この治療薬は、生体内分解性ポリマーの分解に伴って体内に放出され、血栓の生成を抑制したり、内皮細胞の増殖を促進して早期に内皮化を得るのに有効である。

【0027】

この治療薬としては、ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヒルジン、アルガトロバン、フォルマコリン、バピプロスト、プロスタモリン、プロスタキリン同族体、デキストラン、ローフェプロールアルグクロロメチルケトン、デイピリダモール、グリコプロテインの血小板膜レセプタ抗体、組換え型ヒルジン、トロンビン抑制剤、脈管ペプチン、脈管テンシン転換酵素抑制剤、ステロイド、繊維芽細胞成長因子アンタゴニスト、フィッシュオイル、オメガ3-脂肪酸、ヒスタミン、アンタゴニスト、HMG-CoAリダクテース抑制剤、セラミン、セロトニン阻止抗体、チオプロテイナーゼ抑制剤、トリマゾールピリデイミン、インターフェロン、血管内皮増殖因子(VEGF)、ラパマイシン、FK506等の薬物が挙げられる。

【0028】

この治療薬は、上記生体内分解性ポリマー溶液中に配合しておくことが好ましい。この生体内分解性ポリマーの種類、分子量、コーティングの厚さなどを調整することによって、治療薬が体内に放出される時期や期間を設定できる。

【0029】

セグメント化ポリウレタンポリマーフィルムは、人体内の細かな血管内での移動をスムーズにするために、外表面を潤滑性ポリマーによってコーティングされてもよい。そのような潤滑性ポリマーとして、ポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリビニルピロリドンなどがあげられる。

【0030】

生体内分解性ポリマーあるいは潤滑性ポリマーのコーティング層を形成する場合、このコーティング層を形成した後にレーザー加工して微細孔を穿孔する。

【0031】

なお、本発明では、1個のステントに2個以上のステント本体が同軸的に且つ相互間に若干の間隔をおいて配置されてもよい。このようにしたステントは、ステント本体同士の間部分が柔軟に屈曲する。

【0032】

【実施例】

実施例1

ステント本体として、図1に示す内径3.1mm、外径3.2mm、長さ20mmのステンレス製のメッシュ状のステント本体10を採用した。

【0033】

図2は、拡張した後のステント本体10'の側面図である。このステント本体10'は、外径8mm、長さ20mmである。

【0034】

また、内層用ポリマーフィルムとして内径2.9mm、外径3.1mm、長さ40mmのチューブ状のセグメント化ポリウレタンポリマー製フィルムを採用し、外層用ポリマーフィルムとして内径3.2mm、外径3.4mm、長さ40mmのチューブ状のセグメント化ポリウレタンポリマー製フィルムを採用した。

【0035】

このステント本体に内層用ポリマーフィルムを内嵌させると共に、外層用ポリマーフィルムを外嵌させ、さらにこの内層用ポリマーフィルムに直径2.9mmの心棒を内嵌させた。次いで、この心棒ごと半円筒形の内孔を有する下金型内に装着し、その上に半円筒形の内孔を有する上金型を被せ、温度160℃、圧力2MPaで2分間加熱、加圧して、一体成形体を得た。脱型後、レーザー加工してステントとした。

【0036】

レーザー加工としては、エキシマレーザーにより直径100 μ mの穴を200 μ mの間隔で略均一に穿けた。長軸方向に1列穴を穿けた後、ステント素体を円周方向に15°ずつ回転させ全周上で24列の穴を穿けた。

【0037】

実施例2

金型による加圧加熱の代りに、熱間静水圧加圧によりポリマーフィルムによりステント本体に加圧溶着した。即ち、熱媒体が内層、外層フィルム間に浸入しないように内層、外層端部を熱溶着し、ポリマーフィルムを装着したステント本体をオイルを媒体とした圧力容器に入れて、160℃、10MPaにて3分間、加温加圧を行って、内周面及び外周面にポリマーフィルムを被着した。その他は実施例1と同様にしてステントを製造した。

【0038】

各実施例のステントを兔頸動脈に移植し、1ヵ月後に観察を行った。その結果、内膜肥厚が薄いと共に、血栓形成は抑制されることが認められた。

【0039】

【発明の効果】

本発明方法により製造されるステントは、金属による血栓作用のような人体組織に与える悪影響を防ぐことができる。特に、ポリマーフィルムをステント本体の内周面及び外周面に被着させてあるので、ステントに優れた生体適合性を与えることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

ステント本体の斜視図である。

【図2】

拡張させたステント本体の斜視図である。

【図3】

従来のステントの斜視図である。

【図4】

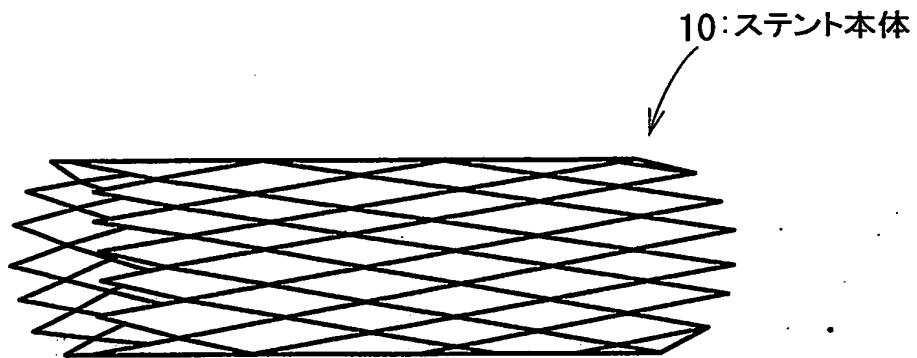
拡張させた図3のステントの斜視図である。

【符号の説明】

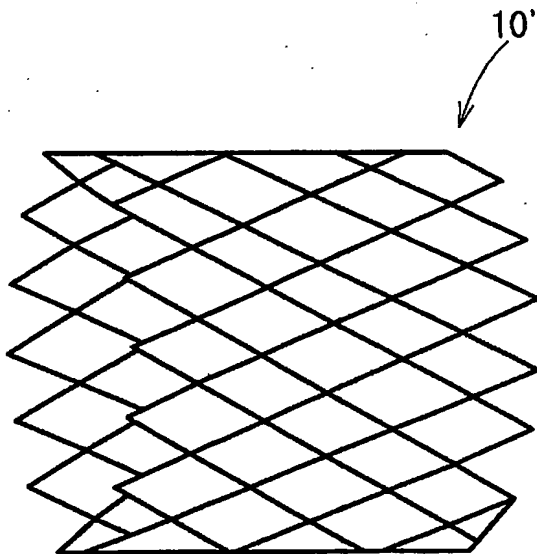
- 10 ステント本体
- 19 ポリマーフィルム
- 20 ステント

【書類名】 図面

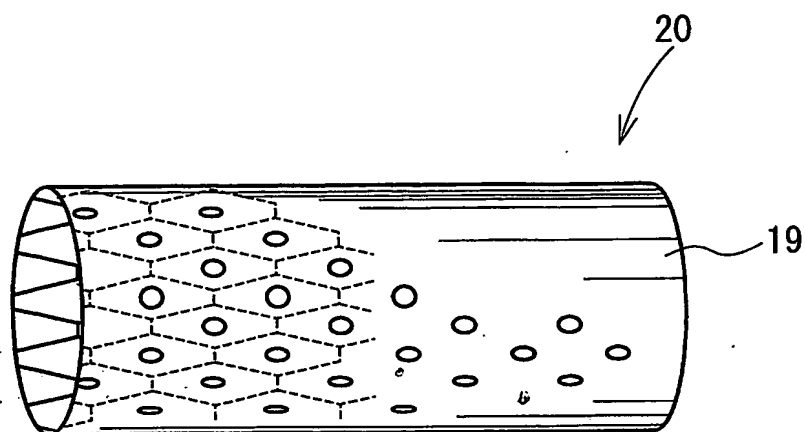
【図 1】



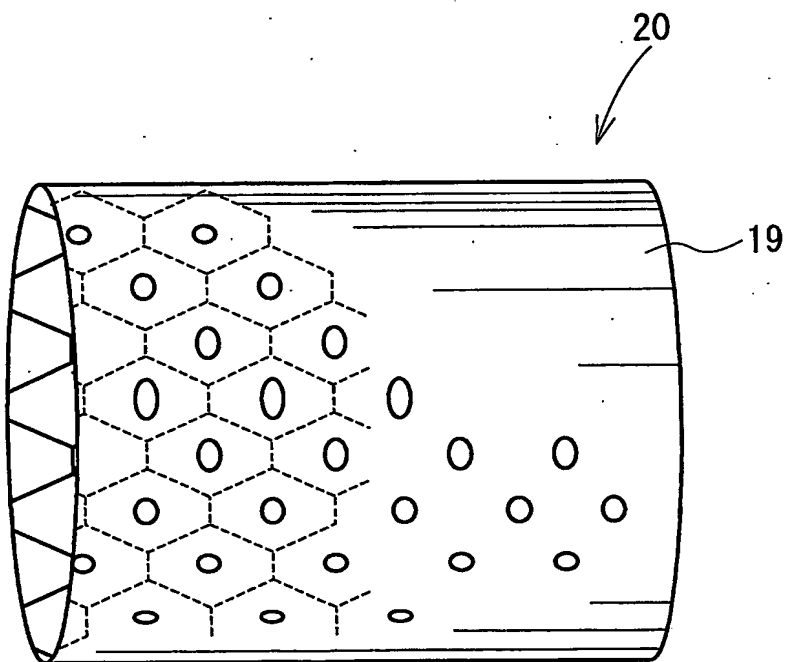
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 血栓発生性が更に低下されたステントの製造方法を提供することを目的とする。

【解決手段】 メッシュ状のステント本体 10 に内層用ポリマーフィルムを内嵌させると共に、外層用ポリマーフィルムを外嵌させる。次いで、加熱加圧して各ポリマーフィルムをステント本体に溶着させてステント素体とする。その後、このステント素体に対しレーザー加工により微細孔を穿孔して、ステントを製造する。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-169510
受付番号	50300995808
書類名	特許願
担当官	吉野 幸代 4243
作成日	平成15年 6月16日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成15年 6月13日
-------	-------------

次頁無

特願 2003-169510

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[591108880]

1. 変更年月日

1991年 5月24日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号

氏 名

国立循環器病センター総長

特願 2003-169510

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000005278]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋1丁目10番1号

氏 名

株式会社ブリヂストン